Jahreszeitlich bedingte

Veränderungen der Kaliumkontraktur tonischer und phasischer Froschmuskeln

in Abhängigkeit von der extracellulären Calciumkonzentration

von

WERNER AUGUST

1964

7872 Tübingen

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547602_0048

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Tübingen

Direktor: Prof. Dr. K. Brecht

Jahreszeitlich bedingte Veränderungen der Kaliumkontraktur tonischer und phasischer Froschmuskeln in Abhängigkeit von der extracellulären Calciumkonzentration

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizin

einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Werner August
aus Ebersbach
in Sachsen

1964

Dekan: Prof. Dr. H. Harms
1. Berichterstatter: Dozent Dr. W. Kutscha
2. Berichterstatter: Prof. Dr. K. Brecht

Herrn Prof. Dr. K. Brecht danke ich für die Überlassung des Themas, seine hilfreichen Anregungen und die Durchsicht des Manuskriptes. Danken möchte ich insbesondere auch Herrn Doz. Dr. W. Kutscha für die wertvolle Unterstützung und die Kritik bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1 - 2
Methodik	3 - 5
Ergebnisse	
1) Die KCl-Kontraktur der Mm. sartorii und Mm. recti nach Vorbehandlung mit normaler Ringerlösung.	6
2) Die KCl-Kontraktur der Mm. sartorii und Mm. recti nach Vorbehandlung mit Ca-freier Ringerlösung.	7 - 9
3) Die KCl-Kontraktur der Mm. sartorii und Mm. recti nach Vorbehandlung mit Ca-reicher Ringerlösung.	10 - 12
Diskussion	13 - 17
Zusammenfassung	18
Literaturverzeichnis	19 - 20
Abbildungen	
Lebenslauf	

Einleitung

Unter physiologischen Bedingungen ist der Erregungsprozeß Voraussetzung für die Kontraktion des Skeletmuskels. Es steht aber heute außer Frage, daß nicht dieser Erregungsprozeß, d. h. die Membranpotentialänderung selbst unmittelbar die Kontraktion in Gang setzt, denn man kann am Muskel im Experiment eine Erregung auch ohne Verkürzung und eine Verkürzung ohne Erregung hervorrufen (Lit. bei Reichel 1960). Die Erregung löst offenbar die zur Kontraktion führenden Prozesse nur aus, steht also als "Trigger" am Anfang einer Kettenreaktion, die in der Verkürzung des Muskels endet. Dieses Geschehen zwischen den elektrischen Vorgängen an der Membran und der mechanischen Antwort des Muskels nennt man "elektromechanische Kopplung" (Sandow 1955). Eine Reihe von Arbeiten der letzten Jahre heben die Bedeutung der Ca-Ionen für den kontraktilen Mechanismus im allgemeinen und für die elektromechanische Kopplung im besonderen hervor. Viele Untersuchungen wurden hierbei mit Hilfe von sogenannten Kontrakturen durchgeführt. (Diese besondere Verkürzungsform ist ebenso reversibel wie die Zuckung, läuft aber viel langsamer ab (Gasser 1930), wodurch die Analyse des kontraktilen Mechanismus der Ca-Kinetik wesentlich erleichtert wird). Anscheinend genügen bereits sehr kleine Ca-Mengen für die Ankopplung des elektrischen an das mechanische Geschehen bei der Einzelzuckung, während zur Entstehung einer Kontraktur höhere Konzentrationen freier Ca-Ionen nötig sind (Lit. bei Brecht und Mitarbeiter 1963). Das Calcium ist hierbei nicht nur für sogenannte "Erregungskontrakturen" (KCl, Acetylcholin), sondern auch für Kontrakturen von Bedeutung, die zum Teil mit einer Schädigung der Zellstrukturen einhergehen, wie die Säure-, Äther-, Salyrgan-Kontraktur oder für Kontrakturen, die ohne Änderung des Membranpotentials ablaufen, wie die Coffein-Kontraktur (Kutscha 1961). Sicher ist, daß Ca-Ionen durch die Erregung und alle bisher in dieser Hinsicht untersuchten Kontrakturstoffe frei gesetzt werden (Bianchi und Shanes 1960; Lorković 1962; Kutscha 1962). Wie aber die Ca-Ionen freigesetzt werden und wie sie an ihren Wirkungsort gelangen, ist noch weitgehend unbekannt.

Bei der Vielzahl der Untersuchungen, die unter verschiedensten Bedingungen an sehr unterschiedlichem Tiermaterial durchgeführt wurden, erhebt sich die Frage, inwieweit man die einzelnen Ergebnisse ohne Einschränkung miteinander vergleichen kann. Ein Großteil der Resultate stammt von Experimenten am Skeletmuskel des Frosches. Bekanntlich ist aber gerade der Frosch in seinem stoffwechselfunktionellen Verhalten und auch in der Ionenkinetik stark von der Jahreszeit abhängig. So haben z. B. die Untersuchungen von Mukherjea und Kutscha (1964) eine Abhängigkeit der Ca-Kinetik von der Jahreszeit ergeben. Noch nicht abgeschlossene Untersuchungen des hiesigen Instituts zeigen einen jahreszeitlich und je nach der Vorgeschichte des Tieres unterschiedlichen Sauerstoffverbrauch. Ältere Befunde (Wacholder und Nothmann 1932) lassen darüber hinaus auch Unterschiede im kontraktilen Verhalten der Muskeln von Sommer- und Winterfröschen vermuten. Eingehendere Untersuchungen hierüber wurden unseres Wissens an beiden Muskeltypen (tonisch und phasisch) und unter Berücksichtigung der neueren Erkenntnisse über den elektromechanischen Kopplungsmechanismus bisher noch nicht durchgeführt. Es war daher das Ziel der vorliegenden Arbeit, die jahreszeitlich bedingten Änderungen der Kaliumkontraktur tonischer und phaischer Skeletmuskeln unter Variation der extracellulären Ca-Konzentration festzustellen.

Methodik

In einzelnen Versuchsserien wurden im Januar, April, Juli und Oktober 1961 ca. 1400 KCl-Kontrakturen von Mm.sartorii und Mm.recti abdominis (Rana esculenta aus Ungarn) untersucht. Bis auf eine Versuchsserie im April 1961, wo in der Gefangenschaft überwinterte Frösche verwendet wurden, handelt es sich immer um Frischfänge. Jede Versuchsserie wurde in 3 durch die Vorbehandlungsart unterschiedene Gruppen aufgeteilt:

1. Normale Ringerlösung ca. 10 Min.
2. Ringerlösung ohne $CaCl_2$ 10 Min., 30 Min. u. 90 Min.
3. Ringerlösung + 18 mM $CaCl_2$ 10 Min., 30 Min. u. 90 Min.

Das Gewicht der frisch präparierten Muskeln lag bei den Mm.sartorii zwischen 90 und 250 mg und bei den Mm.recti zwischen 150 und 340 mg

Die Länge der präpapierten Muskeln schwankte bei den Mm.sartorii zwischen 31 und 45 mm und bei den Mm.recti zwischen 26 und 44 mm.

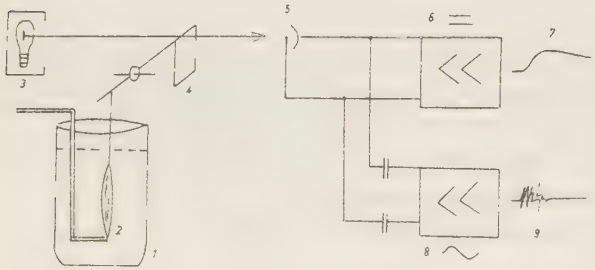
Versuchsanordnung:

Die Untersuchungen wurden zum größten Teil am isotonischen Hebel (einem reibungsarmen Tangentialschreiber mit einer Übersetzung von 1 : 6) und am Rußkymographion (mit 2 Geschwindigkeiten: Schnellgang 4 mm/sec; Langsamgang 7,4 mm/Min.) durchgeführt.

Belastung der Muskeln am Rußkymographion:
M.sartorius mit 835 mg und M.rectus mit 1250 mg.

Die Muskeln waren senkrecht in der mit CO_2-freien Luft durchperlten Badelösung (20 - 22° C) befestigt.

Parallellaufende ergänzende Untersuchungen zur genaueren Analyse der Verkürzungsform (Zuckung oder Kontraktur) wurden mit einer Registriereinrichtung besonderer Art (Brecht und Mitarbeiter 1961) ebenfalls in isotonischer Anordnung durchgeführt. Die Bewegungen des Muskels wurden über einen mechano-elektrischen Wandler (mit Hilfe von Selen-Photoelementen) in proportionale elektrische Spannungen umgewandelt. Die langsamen Verkürzungen (Kontrakturen) wurden einem Gleichspannungsverstärker, die schnellen Zuckungen einem EEG-Verstärker (Zeitkonstante 0,05 sec), einem Vielfach-Direktschreiber (TF-Verstärker bzw. EEG-Verstärker der Fa. F. Schwarzer, München) zugeleitet und so getrennt registriert (Abb. 1).



Schematische Darstellung der Registrieranordnung für die getrennte Aufzeichnung von Kontraktur und Zuckung (nach Kutscha 1962).

1. Gefäß mit der Badelösung
2. Muskel
3. Lichtquelle
4. Blende
5. Photoelement
6. Gleichspannungsverstärker
7. Aufzeichnung der Kontraktur
8. Wechselspannungsverstärker
9. Aufzeichnung der Zuckungen

Lösungen:

Der pH-Wert der Lösungen wurde zwischen 6,8 und 7,2 eingestellt (die Überprüfung der Einstellung auf den Neutralpunkt wurde mit einer kombinierten Glaselektrode durchgeführt).

Normale Ringerlösung: 115 mM/l NaCl; 2,5 mM/l KCl;
(= NR-Lösung) 1,8 mM/l $CaCl_2$; 1,8 mM/l NaH_2PO_4;
2,15 mM/l Na_2HPO_4.

Isotonische KCl-Lösung: 120 mM/l KCl .

Änderungen der Calciumkonzentration (Ca-frei bzw. 18 mM $CaCl_2$) wurden zur Wahrung der Isotonie durch entsprechende Änderungen in der Natriumkonzentration ausgeglichen.

Ergebnisse

1) Die KCl-Kontraktur des M. sartorius und M. rectus nach Vorbehandlung mit normaler Ringerlösung (= NR-Lösung).

In der 1. Versuchsreihe wurden die frisch präparierten Mm. recti und Mm. sartorii ca. 10 Minuten in NR-Lösung vorbehandelt und kamen dann in isotonische KCl-Lösung. Bekanntlich (Brecht und Mitarbeiter 1961) zeigen sowohl tonische als auch phasische Muskeln unter diesen Bedingungen eine auf einen initialen Tetanus folgende Kontraktur, die beim M. sartorius eine geringe, beim M. rectus eine hohe Amplitude aufweist. Die Anstiegsgeschwindigkeit und das Maximum der Verkürzung dürfte daher unter diesen Bedingungen in der Hauptsache durch den Tetanus gegeben sein, die Dauer der Verkürzung aber durch die Kontraktur.

Die Abb. 2 gibt das Verhalten der KCl-Kontraktur der Mm. sartorii zu verschiedenen Jahreszeiten wieder.

Es fällt auf, daß bei den Mm. sartorii frisch gefangener Frösche im Oktober die Kontrakturdauer (t_2) am kürzesten und die Anstiegssteilheit (t_1 und $t_{max.}$) am größten ist, während in den anderen Zeiten (Januar und Juli) die Kontraktur langsamer ansteigt und länger anhält. Die Zuckungsdauer (t_3) ist im Januar am längsten. (Das Ergebnis des statistischen Vergleichs: P 0,05).

Wesentliche Unterschiede ergeben sich bei einem Vergleich von frisch gefangenen Fröschen (= f.F.) und Fröschen, die in der Gefangenschaft überwintert wurden (= ü.F.). Wie bereits erwähnt (s. Methodik), wurde dieser Vergleich im April durchgeführt. Bei ü.F. ist die Anstiegssteilheit, die sich aus $t_{max.}$ und t_1 ergibt, größer als bei f.F.

Das gleiche gilt für Zuckungs- und Kontrakturdauer.

Abb. 3a/b zeigt das Verhalten der KCl-Kontraktur der Mm. recti. Ähnlich wie bei den Mm. sartorii ist die Kontrakturdauer (t_2) im Oktober am kürzesten. Die Anstiegszeit (t_1) ist im Oktober

geringer als in den Frühjahrsmonaten. Auffällig lang ist die Anstiegszeit im Juli. Diese Unterschiede in der Anstiegssteilheit sind statistisch gesichert.

Bemerkenswerte Unterschiede ergeben sich auch hier wieder zwischen ü.F. und f.F.. Bei den ü.F. erfolgt der Anstieg langsamer und die Kontrakturdauer (h_p) ist kürzer.

2) Die KCl-Kontraktur des M. sartorius und M. rectus nach Vorbehandlung mit Ca-freier Ringerlösung.

In der 2. Versuchsserie wurden tonische und phasische Muskeln vor der KCl-Applikation in 3 verschiedenen Gruppen (10 Min., 30 Min. und 90 Min.) mit Ca-freier Ringerlösung behandelt. Wie aus früheren Untersuchungen am hiesigen Institut hervorgeht (Brecht und Mitarbeiter 1961), verliert ein Ca-verarmter M. sartorius seine Kontrakturfähigkeit, während die Zuckungsaktivität gesteigert wird. In unserer Untersuchung wurde diesem Befund aufgrund systematischer Analyse der Verkürzungen, die u.a. durch Verwendung einer mechanoelektrischen Registrieranordnung möglich wurde, bei variiertem Ca-Entzug nachgegangen.

Tabelle 1 zeigt am Beispiel von im April gewonnenen Werten den Einfluß des Ca-Entzuges auf die Zuckungsdauer. Die Ergebnisse der übrigen im Januar, Juli und Oktober durchgeführten Versuchsreihen sind entsprechend.

Tabelle 1

Die Zuckungsdauer (t_3) von Mm. sartorii, die mit NR-Lösung bzw. mit Ca-freier Ringerlösung vorbehandelt wurden.

(Mittelwerte aus 10 Versuchen; April 1961) Es konnte nur t_3 ausgewertet werden, da infolge des Ca-Entzuges Kontrakturen nur sehr schwach ausgeprägt und wegen der erhöhten Zuckungsaktivität oft nicht sichtbar waren (siehe Text).

Lösung	Vorbehandlungszeit	t_3
NR-Lösung	ca. 10 Min.	7,97 sec
Ca-freie	10 Min.	49,56 sec
Ringer-	30 Min.	48,46 sec
lösung	90 Min.	54,85 sec

Wie aus Tabelle 1 hervorgeht, genügt bereits ein kurzzeitiger Ca-Entzug von 10 Minuten, um die Zuckungsdauer erheblich zu steigern. Aber selbst nach 1 1/2 stündigem Ca-Entzug hat die Zuckungsaktivität noch nicht abgenommen. Andererseits nimmt die Kontrakturfähigkeit des M. sartorius unabhängig von der Jahreszeit mit zunehmender Vorbehandlungszeit in Ca-freier Ringerlösung, also mit sinkendem Ca-Gehalt des Muskels, ab.

Die Abb. 4 gibt die Zuckungsdauer KCl-depolarisierter Mm. sartorii, denen verschieden lange Zeit Calcium entzogen wurde in Abhängigkeit von der Jahreszeit wieder. Signifikante Unterschiede sind besonders nach kurzem (10 Minuten) und länger dauerndem Ca-Entzug (90 Minuten) feststellbar. So ist die Zuckungsdauer am Ende des Jahres am kürzesten und am Jahresanfang am längsten. Die ü.F. (April) zeigen mit zunehmendem Ca-Entzug eine kürzere Zuckungsdauer als die f.F..

Auch beim M. rectus konnte bestätigt werden, daß die Zuckungsaktivität mit steigendem Ca-Verlust zunimmt. Diese erhöhte besonders initial sichtbare Zuckungsaktivität führt dazu, daß mit zunehmendem Ca-Entzug die Verkürzungs-Amplitude rascher ansteigt, wie Tabelle 2 demonstriert. (Die Werte in Tabelle 2 wurden parallel zu den in Tabelle 1 im April gewonnen. Es sind Mittelwerte aus 10 Versuchen). Mit zunehmender Dauer des Ca-Entzuges verkürzt sich die Anstiegszeit (t_1) deutlich. t_1 ist bei einem 30 oder 90 Minuten langen Ca-Entzug ca. 60 % kleiner als

bei einem nur 10 Minuten langen Ca-Entzug. Auffälligerweise wird jedoch der Gipfel nach 90-minütigem Ca-Entzug ($t_{max.}$) später erreicht als bei kurzzeitigerem Entzug.

Tabelle 2

Die Anstiegssteilheit der KCl-Kontraktur des M. rectus (ausgedrückt durch $t_{max.}$ und t_1 +)) nach einer Vorbehandlung mit Ca-freier Ringerlösung bzw. mit NR-Lösung.

(Mittelwerte aus 10 Versuchen; April 1961).

Lösung	Vorbehandlungszeit	t_{max}	t_1
NR-Lösung	ca. 10 Min.	151,95 sec	7,20 sec
Ca-freie	10 Min.	104,95 sec	3,6 sec
Ringerlösung	30 Min.	64,67 sec	1,35 sec
	90 Min.	127,66 sec	1,27 sec

Abb. 5a/b zeigen den Einfluß des Ca-Entzuges auf die KCl-Kontraktur des M. rectus zu verschiedenen Jahreszeiten. Wie aus Abb. 5a/b hervorgeht, verkürzen sich ($t_{max.}$) und erschlaffen (h_p) die Mm. recti am schnellsten im Juli. t_1 verhält sich uncharakteristisch.

+) $t_{max.}$ = Zeit vom Kontrakturbeginn bis zum Kontrakturmaximum.

t_1 = Zeit vom Kontrakturbeginn bis zum Anstieg der Kontraktur auf 1/2 des Kontrakturmaximums.

3) Die KCl-Kontraktur des M.sartorius und M.rectus nach Vorbehandlung mit Ringerlösung + 18 mM $CaCl_2$.

In dieser Versuchsserie kamen tonische und phasische Muskeln wieder in 3 Gruppen (10 Min., 30 Min. und 90 Min.) zunächst in Ringerlösung mit 18 mM $CaCl_2$ und danach in isotonische KCl-Lösung.

Ein in Ca-reicher Ringerlösung gebadeter Muskel nimmt Calcium auf in Abhängigkeit von der Expositionszeit und der extracellulären Calciumkonzentration. Die Kontrakturfähigkeit nimmt dementsprechend zu; Zuckungen treten immer mehr in den Hintergrund. Untersuchungen mit einem mechanoelektrischen Wandler ermöglichten noch genauere Analysen der Verkürzungen. Die sehr selten auftretenden Zuckungen waren kaum am Rußkymographion und höchstens am mechanoelektrischen Wandler zu registrieren. Auch hier konnten sie nur bei der kürzesten Vorbehandlungszeit, bei 10 und 30 Minuten am Kontrakturbeginn, registriert werden; bei 90 Minuten Vorbehandlungszeit fehlten sie nahezu immer.

Die Werte in Tabelle 3 zeigen bei einem Vergleich mit in NR-Lösung vorbehandelten Mm.sartorii wie die Kontraktur Ca-angereicherter Muskeln ausgeprägter, der Anstieg bedeutend langsamer und das Kontrakturmaximum viel später erreicht wird. Hierbei zeigt sich eine deutliche Abhängigkeit von der Expositionszeit des Muskels. So beträgt der Kontrakturanstieg (t_{max}) nach 10 Minuten Vorbadezeit ungefähr nur die Hälfte der Anstiegszeit nach 90 Minuten Vorbadezeit.

Tabelle 3

Die Anstiegssteilheit der KCl-Kontraktur des M.sartorius (ausgedrückt durch t_{max} und $t_{\frac{1}{2}}$ [+]) nach einer Vorbehandlung mit Ringerlösung + 18 mM $CaCl_2$ bzw. NR-Lösung.

[+]) Siehe Fußnote Seite 9

(Mittelwerte aus 10 Versuchen; April 1961).

Die Zuckungsdauer (t_3) konnte hier nicht gemessen werden, da bei dem stark tonischen Verhalten kaum eine Zuckungsaktivität vorhanden war.

Lösung	Vorbehandlungszeit	t_{max}	t_1
NR-Lösung	ca. 10 Min.	14,32 sec	1,92 sec
Ca-reiche Ringerlösung	10 Min.	29,33 sec	5,44 sec
	30 Min.	46,98 sec	6,50 sec
	90 Min.	60,02 sec	25,71 sec

Die Abb. 6 zeigt das Verhalten der KCl-Kontraktur der Mm.sartorii verschiedener Jahreszeiten und bei verschieden langen Expositionszeiten. In der Anstiegsdauer (t_{max}) zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Monaten. Das Kontrakturmaximum im Januar und April tritt erheblich später ein als im Juli und Oktober. Den bisherigen Befunden entsprechend ist auch hier das Verhalten der ü. F. gegenüber den f. F.. Der Kontrakturgipfel (t_{max}) wird bei den ü. F. früher erreicht als bei den f. F..

In isotonischer KCl-Lösung zeigt der M.rectus mit zunehmender extracellulärer Ca-Konzentration und Vorbehandlungszeit in steigendem Maße eine Abnahme der Zuckungsaktivität und, wie Tabelle 4 demonstriert, eine erhebliche Verkürzung der Anstiegssteilheit.

Tabelle 4

Die Anstiegssteilheit der KCl-Kontraktur des M.rectus (ausgedrückt durch t_{max} und t_1 [+)]) nach einer Vorbehandlung mit Ringerlösung + 18 mM $CaCl_2$ bzw. NR-Lösung.

[+)] Siehe Fußnote Seite 9

(Mittelwerte aus 10 Versuchen; April 1961).

Lösung	Vorbehandlungszeit	t_{max}	t_1
NR-Lösung	ca. 10 Min.	151,95 sec	7,20 sec
Ca-reiche Ringerlösung	10 Min.	429,22 sec	28,72 sec
	30 Min.	414,70 sec	28,47 sec
	90 Min.	467,40 sec	28,77 sec

Nach einer Vorbehandlungszeit von 10 und 30 Minuten sind bei KCl-Applikationen mit dem mechanoelektrischen Wandler manchmal noch initiale Zuckungen zu registrieren, nach 90 Minuten jedoch nicht mehr.

Abb. 7a/b. Bei längeren Vorbehandlungszeiten verringert sich die Anstiegssteilheit (t_{max}) im Oktober den Monaten April und Juli gegenüber. Die Kontrakturfähigkeit des M.rectus (Abb. 7 a, h_p) ist durch die Vorbehandlung mit Ringerlösung + 18 mM $CaCl_2$ deutlich gesteigert gegenüber der Vorbehandlung mit NR-Lösung (Abb. 3 a, h_p) und Ringerlösung ohne $CaCl_2$ (Abb. 5 a, h_p). Weiterhin ist die Kontrakturfähigkeit (h_p) der ü. F. bei allen 3 Vorbehandlungsarten stets geringer, als die der f. F. (vergl. Abb. 5 a/ 3 a/ 7 a).

Diskussion

Wie aus zahlreichen Untersuchungen über die KCl-Kontraktur tonischer und phasischer Muskeln hervorgeht (Literatur bei Brecht und Mitarbeitern 1961) führt eine Erhöhung der extracellulären Ca-Konzentration zu einer Verminderung der Zuckungsfähigkeit und zu einer Verstärkung der Kontrakturfähigkeit. Sowohl phasische (Bianchi und Shanes 1960) als auch tonische Muskeln (Kutscha 1962) können bei erhöhtem extracellulärem Ca-Angebot erhebliche Ca-Mengen aufnehmen. Lorković (1962) konnte in gewissen Konzentrationsbereichen feststellen, daß der Ca-Einstrom (Ca^{45}) am Sartorius sogar fast proportional der extracellulären Ca-Konzentration ist.

Eine Erniedrigung der Ca-Konzentration steigert jedoch die Zuckungs- und vermindert die Kontrakturfähigkeit; extremer Ca-Mangel hemmt beides (Brecht und Mitarbeiter 1961; Pauschinger und Brecht 1961). Der Ca-Verlust des Muskels führt zu einer Labilität der Membran. Bei längerem Ca-Entzug (über eine Stunde) sinkt das Membran-Potential sogar um ca. 10 - 20 mV (Brecht und Mitarbeiter 1963). Der Muskel wird auf diese Weise in gewissen Grenzen leichter erregbar. Diese Befunde lassen sich durch die verschiedenen Funktionen des Calciums am Skeletmuskel erklären: Stabilisation der Membran und Ankopplung des kontraktilen Apparates. Als Folge der Einwirkung auf die Membran (Stabilisation) steigt das Membranpotential z. B. um ca. 10 mV bei einer Erhöhung der Ca-Konzentration um ca. das 8fache der Norm (Jenerick und Gerard 1953). Dadurch wird die Erregbarkeit des Muskels verringert und die Ausbildung von Aktionspotentialen und damit auch die Entstehung von Zuckungen im Extremfalle unterdrückt, während langsame, nicht fortgeleitete Depolarisationen noch möglich sind. Da bei lokalen Depolarisationen nur noch Kontrakturen entstehen können und der schnelle, den Anstieg einer Verkürzungsphase bestimmende Tetanus ausfällt, verliert die Verkürzungskurve an Anstiegssteilheit. Andererseits dauert die Verkürzung des Muskels länger, da Ca-Ionen den kontraktilen Apparat im Inneren der Muskelfaser an die sich im Membranbereich abspielenden Erregungsvorgänge ankoppeln (elektromechanische Kopplung; Literatur bei Reichel 1960). Der tonische Muskel

ist ohne jede Vorbehandlung bedeutend kontrakturfähiger als der phasische. Es ist aber möglich durch ein Überangebot freier Ca-Ionen auch bei phasischen Muskeln die elektrischen Membranvorgänge derart an die mechanischen im Innern (kontraktiler Apparat) anzukoppeln, daß diese Muskeln Kontrakturen machen.

Das Umgekehrte ist der Fall, wenn das extracelluläre und intracelluläre Calcium vermindert wird. Es kann also durch Variation der extracellulären Ca-Konzentration das kontraktile Verhalten tonischer und phasischer Muskeln stark verändert werden (Brecht und Mitarbeiter 1961). Diese Befunde sind offenbar so grundsätzlicher Art, daß selbst unter verschiedensten Bedingungen (verschiedene Grade der Ca-Verarmung bzw. Anreicherung; Sommer- u. Winterfrösche; frisch gefangene, gut genährte und ausgehungerte Tiere), wie die vorliegende Arbeit zeigt, qualitativ keine Abweichungen bestehen. Die hier durchgeführte systematische Variation der Untersuchungsbedingungen zeigt, daß stets eine deutliche Abhängigkeit der einzelnen Kontrakturdaten von der Expositionszeit der Muskeln in Ca-reicher bzw. Ca-armer Lösung besteht.

Das Maximum der Zuckungsdauer unter KCl-Einwirkung ist bei den Mm.sartorii bereits nach 10 Minuten langem vorherigem Ca-Entzug erreicht. Längerer Ca-Entzug steigert die Zuckungsdauer nahezu nicht mehr. Dieser Befund ist dadurch erklärbar, daß mit zunehmendem Ca-Entzug nicht nur die Zuckungsfähigkeit, sondern auch die Geschwindigkeit der durch KCl hervorgerufenen Depolarisation zunimmt; wenn aber die Faser depolarisiert ist, kann sie nicht mehr zucken. Bei den Mm.recti ist die Zuckungsdauer meist nicht exakt meßbar, da das Ende der Zuckungen auch am Ca-armen Muskel stets von einer Kontraktur verdeckt ist. Einen gewissen Aufschluß über die Zuckungstätigkeit geben aber t_1 (Anstiegshalbzeit) und t_{max} (Gipfelzeit). Je mehr Zuckungen gleichzeitig auftreten, um so schneller erfolgt die Gesamtverkürzung. Daher wird t_1 mit zunehmendem Ca-Entzug immer kleiner. Die Gipfelzeit nimmt nach längerem Ca-Entzug (1 1/2 Stunden) plötzlich wieder zu (vergl. Tab. 2). Dies dürfte darauf beruhen, daß nach stärkerer Ca-Verarmung die

Zuckungen - möglicherweise durch Ausfall tiefer depolarisierter Fasern - nicht mehr so synchron erfolgen und daher das Verkürzungsmaximum durch die langsamer ansteigende Kontraktur gebildet wird. Auf der anderen Seite zeigen unsere Befunde, daß mit zunehmender Ca-Anreicherung die Verkürzung langsamer ansteigt. Besonders deutlich ist dieser Effekt nach den ersten 10 Minuten der Ca-Anreicherung. Bekanntlich nehmen die Muskeln unter diesen Bedingungen auch pro Zeiteinheit am meisten Calcium auf (Kutscha 1962). Obwohl die Verlangsamung der Verkürzungsgeschwindigkeit beim M.sartorius relativ (bezogen auf den unbehandelten Muskel) noch deutlicher ist, als beim M.rectus, so erreicht der M.sartorius nie die absoluten Werte des M.rectus. Ein 1 1/2 Stunden lang mit Calcium angereicherter M.sartorius verkürzt sich in KCl-Lösung gerade so langsam, wie ein 10 Minuten lang an Calcium verarmter M.rectus (vergl. Tab. 2 und 3). Man kann also durch Änderung der Ca-Konzentration nicht etwa aus phasischen tonische Muskeln machen. Man kann aber auf diese Weise die beiden Muskeltypen zumindest funktionell einander annähern.

Allerdings können diese Befunde in Abhängigkeit von der Jahreszeit und Vorgeschichte der Tiere quantitativ erhebliche Änderungen erfahren. Diese Änderungen sind sicherlich durch verschiedene Faktoren bedingt. Wie aber aus den obigen Ausführungen hervorgeht dürfte ein sehr wesentlicher Faktor der Ca-Gehalt und die Ca-Kinetik des Muskels sein. Es wird daher im Folgenden versucht, die Änderungen des kontraktilen Verhaltens in Abhängigkeit von der Jahreszeit besonders dazu in Beziehung zu setzen.

Wie aus den beschriebenen Versuchsergebnissen hervorgeht, zeigen frisch ausgeschnittene, nur mit NR-Lösung behandelte tonische und phasische Muskeln unter der Einwirkung von isotonischer KCl-Lösung zu verschiedenen Jahreszeiten Verkürzungen mit unterschiedlicher Anstiegsgeschwindigkeit und Dauer. So ist die Anstiegssteilheit (gemessen in t_{max} bzw. t_1) bei beiden Muskeltypen im Oktober am größten, die Verkürzungsdauer (t_2) dagegen am geringsten. Im Frühjahr und Sommer ist es gerade umgekehrt. Das gleiche gilt für

die Zuckungsdauer (M.sartorius), die im Oktober und Januar am längsten ist. Dazu passen am hiesigen Institut erhobene Befunde, daß diese Muskeln im Oktober und Januar weniger Calcium enthalten, als im Juli. Dadurch läßt sich einerseits eine gewisse Steigerung der Erregbarkeit und damit eine schneller erfolgende Gesamtverkürzung und größere Zuckungsaktivität erklären, andererseits aber auch die Unfähigkeit, die Kontraktur längere Zeit aufrecht zu erhalten. Es wäre darüber hinaus möglich, daß in diesem Zusammenhang der im Oktober stark verminderte Mg-Gehalt (Kutscha 1963) von Bedeutung ist, da das Mg-Ion mindestens so stark membranstabilisierend wirkt wie das Ca-Ion (Kutscha 1962).

Ganz anders verhalten sich die Muskeln, wenn ihnen vor der KCl-Applikation Calcium entzogen wurde. Hier ist die Kontraktionsdauer (M.rectus) im Sommer (Juli) am kürzesten, im Herbst u. Frühjahr dagegen am längsten.
Ebenso verhält sich die Verkürzungsgeschwindigkeit (t_{max}). Die Zuckungsdauer (M.sartorius) erreicht dagegen im Oktober ihr Minimum. Die Werte derjenigen Frösche, die längere Zeit in Gefangenschaft gelebt haben, liegen hierbei im allgemeinen unter denen der frisch gefangenen Tiere. Diese Befunde ließen vermuten, daß die Muskeln im Sommer besonders leicht Calcium in Ca-freie Ringerlösung abgeben können, wodurch zwar die Erregbarkeit und damit die Zuckungsfähigkeit erhöht, die Kontrakturfähigkeit aber durch Entkopplung vermindert werden könnte. Tatsächlich haben Mukherjea und Kutscha (1963) inzwischen gefunden, daß der Ca-Verlust von M.rectus und M.sartorius in Ca-freier Ringerlösung im Sommer am stärksten ist. Darüber hinaus wurde von Mukherjea (1963) festgestellt, daß die Tiere in der Gefangenschaft einen erheblichen Teil ihres Muskelcalciums verlieren. Das könnte den Unterschied im kontraktilen Verhalten gegenüber frisch gefangener Tiere erklären; denn künstlicher Ca-Entzug dürfte bei einem bereits von Natur aus Ca-verarmten Muskel besonders schnell zu Ca-Mangelerscheinungen führen. Der geringe Ca-Gehalt der in Gefangenschaft gehaltenen Tiere (ü. F.) kann durch die veränderten Umweltsbedingungen

(viele Frösche in einem Becken, ständige Aktivität, fehlende Nahrung u. veränderte Temperatur) verursacht sein, die zu Änderungen des Stoffwechselgeschehens und der Muskeltrophik führen dürften.

Sind die Muskeln dagegen mit Ca-reichen Lösungen vorbehandelt, so ist die Anstiegssteilheit der Verkürzung im Juli und Oktober am größten, im Winter am geringsten. Es ist nicht möglich, diesen Befund durch die Ca-Kinetik befriedigend zu erklären. Anscheinend spielen hier andere noch unbekannte Faktoren eine wesentliche Rolle.

Auch diese Ergebnisse zeigen jedoch, ebenso wie die vorher besprochenen, daß unter dem Einfluß der Jahreszeit das kontraktile Verhalten tonischer und phasischer Muskeln erheblich verändert wird und dieser Einfluß durch das Ionenmilieu noch bedeutend modifiziert werden kann. Das ist bei jeder muskelphysiologischen Untersuchung, die an Fröschen durchgeführt wird, zu berücksichtigen, besonders dann, wenn allgemein gültige Schlüsse daraus gezogen werden sollen.

Zusammenfassung

Das Ziel dieser Untersuchungen war, die KCl-Kontraktur tonischer und phasischer Froschskeletmuskeln zu verschiedenen Jahreszeiten unter Variation der extra- und intracellulären Ca-Konzentration zu analysieren.

Dabei konnten die bereits früher erhobenen Befunde über die Zusammenhänge zwischen Zuckung und Kontraktur einerseits und der extra- bzw. intracellulären Ca-Konzentration andererseits qualitativ in jeder Jahreszeit selbst bei sehr unterschiedlichem Tiermaterial bestätigt werden. Allerdings ergab sich, daß diese Befunde in quantitativer Hinsicht deutlich von der Jahreszeit und der Vorgeschichte der Tiere abhängen, wie die folgende Zusammenstellung zeigt:

1) Bei Vorbehandlung mit NR-Lösung (M. rectus und M. sartorius) ist die Anstiegssteilheit und die Anstiegsdauer im Oktober am größten, die Kontrakturdauer aber am geringsten. Umgekehrt verhalten sich diese Größen im Frühjahr und Sommer.
Die Zuckungsdauer (M. rectus) ist im Oktober und Januar am längsten.

2) Bei Vorbehandlung mit Ca-freier Ringerlösung ist die Kontrakturdauer (M. rectus) im Sommer (Juli) am kürzesten, die Anstiegssteilheit am größten; im Herbst und Frühjahr verhalten sich diese Größen umgekehrt.
Die Zuckungsdauer (M. sartorius) ist im Frühjahr am größten und im Herbst (Oktober) am geringsten.

3) Bei Vorbehandlung mit Ringerlösung + 18 mM $CaCl_2$ ist die Anstiegssteilheit der Verkürzung im Juli und Oktober am kürzesten (M. sartorius), im Winter am längsten.

4) Die Muskeln von Fröschen, die in Gefangenschaft überwintert hatten, verhielten sich im allgemeinen wie Ca-verarmte Muskeln. Das äußert sich besonders in einer Vergrößerung der Zuckungsfähigkeit und der Anstiegssteilheit bei verminderter Kontrakturfähigkeit.

Literaturverzeichnis

1) Bianchi, C. P. and A. M. Shanes: J. of Cell. and Comp. Physiol. 56, 67 (1960)

2) Brecht, K. und P. Pauschinger: Naunym-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak., 214, 292 (1952)

3) Brecht, K. und W. Weise: Pflüg. Arch. ges. Physiol. 258, 72 (1953)

4) Brecht, K. und P. Pauschinger: Experientia (Basel), 17, 141 (1961)

5) Brecht, K., K. Barbey, W. Kutscha und P. Pauschinger: Pflüg. Arch. ges. Physiol. 273, 130 (1961)

6) Brecht, K., W. Kutscha und P. Pauschinger: Pflüg. Arch. ges. Physiol., 277, 178 (1963)

7) Fleckenstein, A. und H. Hertel: Pflüg. Arch. ges. Physiol., 250, 583 (1948)

8) Gasser, H. S.: Physiol. Rev., 10, 35 (1930)

9) Heilbrunn, L. V. und F. J. Wiŕcinski: J. Cell. Comp. Phys., 29, 15 (1947)

10) Heilbrunn, L. V.: An Outline of Gen. Phys. (Philadelphia), 1955 ad B. Sauders Comp.

11) Jenerick, H. P. und R. W. Gerard: J. Cell. and Comp. Physiol., 42, 79 (1953)

12) Kuffler, St. W.: Naunym-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak., 220, 116 (1953)

13) Kutscha, W.: Pflüg. Arch. ges. Phys., 273, 409, (1961)

14) Kutscha, W. und K. Brecht: Pflüg. Arch. ges. Phys., 272, 479, (1961)

15) Kutscha, W.: "Die Rolle des Ionen-Milieus bei der elektromechanischen Kopplung der Kontraktur des Skeletmuskels" Habil. Schr., Tübingen 1962

16) Kutscha, W.: Zeitschr. f. Biol., 114, 152, (1963)

17) Lorković, H.: Americ. J. Phys., 196, 666 (1959)

18) Lorković, H.: Americ. J. Phys., 202, 440 (1962)

19) Lüttgau, H. C. und R. Niedergerke: J. Phys. (London), 143, 486, (1958)

20) Mukherjea, M.: Pflüg. Arch. ges. Phys., 279, 84 (1964)

21) Mukherjea, M.: "The content and kinetic of some cations in different types of skeletal muscles of frogs. (Dissertation, Kalkutta 1963)

22) Niedergerke, R.: J. Phys. (London), 128, 120 (1955)

23) Niedergerke, R.: J. Phys. (London), 134, 569 (1956)

24) Niedergerke, R. und C. Lüttgau: Nature (London), 179, 1066 (1957)

25) Niedergerke, R.: Experientia (Basel), 15/4, 128 (1959)

26) Pauschinger, P.: Pflüg. Arch. ges. Phys., 272, 43, (1960)

27) Pauschinger, P. und K. Brecht: Nature (London), 189, 583 (1961)

28) Reichel, H.: Muskelphysiol. (Berlin, Göttingen, Heidelberg) Springer (1960)

29) Sandow, A.: Yale J. Biol. Med., 25, 176, (1952)

30) Sandow, A.: Americ. J. Phys. Med., 34, 145, (1955)

31) Shanes, A.: Pharmac. Rev., 10, 59 (1958)

32) Shanes, A.: Pharmac. Rev., 10, 165 (1958)

33) Shanes, A. und C. P. Bianchi: J. gen. Physiol., 43, 481 (1960)

34) Shanes, A. und C. P. Bianchi: J. gen. Physiol., 42, 803 (1959)

35) Wacholder, K. und F. Nothmann: Pflüg. Arch. ges. Phys., 229, 120 (1932)

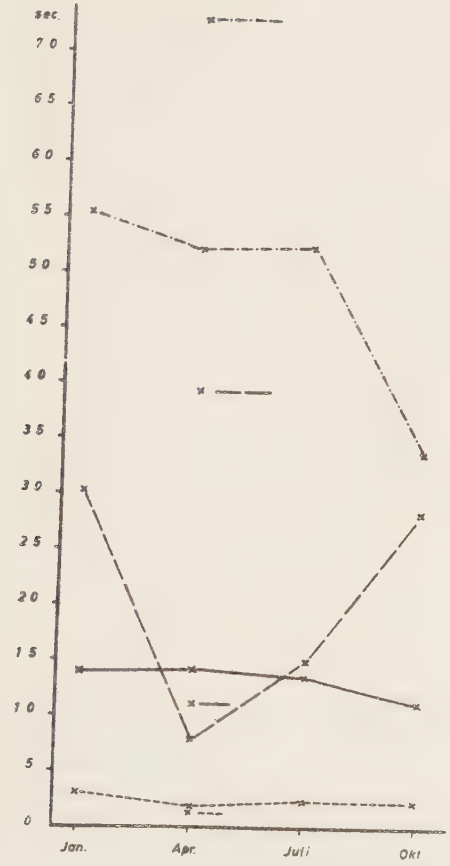


Abb. 2

Die KCl-Kontraktur der mit NR-Lösung vorbehandelten Mm. sartorii zu verschiedenen Jahreszeiten.
Ordinate: sec
Abszisse: Monate

t_1 = (– – – – – –) Zeit vom Kontrakturbeginn bis zum Anstieg auf 1/2 des Kontrakturmaximums.
t_2 = (– · – · – · –) Zeit vom Kontrakturbeginn bis zur Erschlaffung auf 1/2 des Kontrakturmaximums.
t_3 = (— — —) zeitliche Dauer der Zuckungen.
t_{max} = (————) Zeit vom Kontrakturbeginn bis zum Kontrakturmaximum.

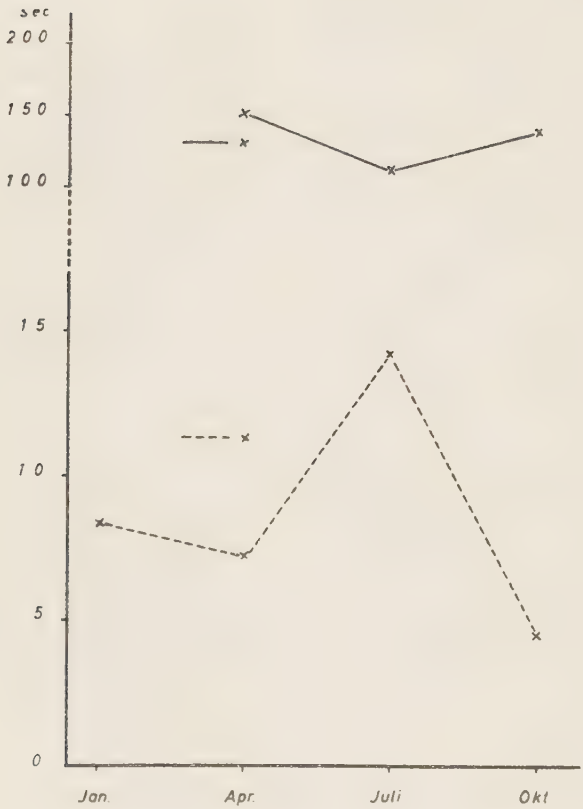


Abb. 3 a

Die KCl-Kontraktur der mit NR-Lösung vorbehandelten Mm. recti zu verschiedenen Jahreszeiten.
Ordinate: sec (Um die Darstellung zu vereinfachen wurde zwischen 15 und 100 sec unterbrochen und ab 100 sec ein anderer Maßstab gewählt).
Abszisse: Monate

t_1 = (– – – – – – – –) Zeit vom Kontrakturbeginn bis zum Anstieg auf 1/2 des Kontrakturmaximums.
$t_{max.}$ = (————————) Zeit vom Kontrakturbeginn bis zum Kontrakturmaximum.
x = ü.F.
(s. Text).

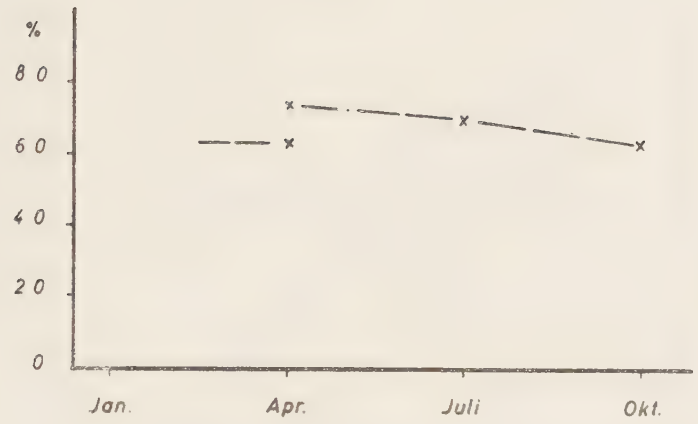


Abb. 3 b

Die KCl-Kontraktur der mit NR-Lösung vorbehandelten Mm. recti zu verschiedenen Jahreszeiten.
Ordinate: %
Abszisse: Monate

h_p = (— — —) Kontrakturhöhe nach 15 Minuten gemessen vom Kontrakturbeginn und ausgedrückt in Prozent des Kontrakturmaximums (= 100 %).
x = ü.F.
(s. Text).

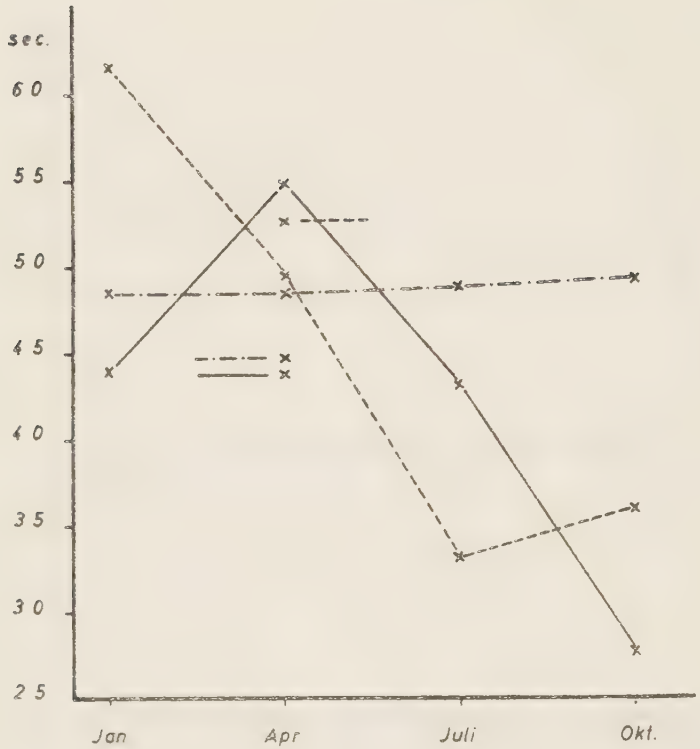


Abb. 4

Die Zuckungsdauer der Mm. sartorii bei der KCl-Kontraktur, denen verschieden lange Zeiten Calcium entzogen wurde in Abhängigkeit von der Jahreszeit.
Ordinate: sec
Abszisse: Monate

t_z = zeitliche Dauer der Zuckungen gemessen bei verschieden langen Vorbadezeiten in Ca-freier Ringerlösung.
10 Minuten (– – – – – –)
30 Minuten (— · — · —)
90 Minuten (————————)
x = 0.5, (s. Text).

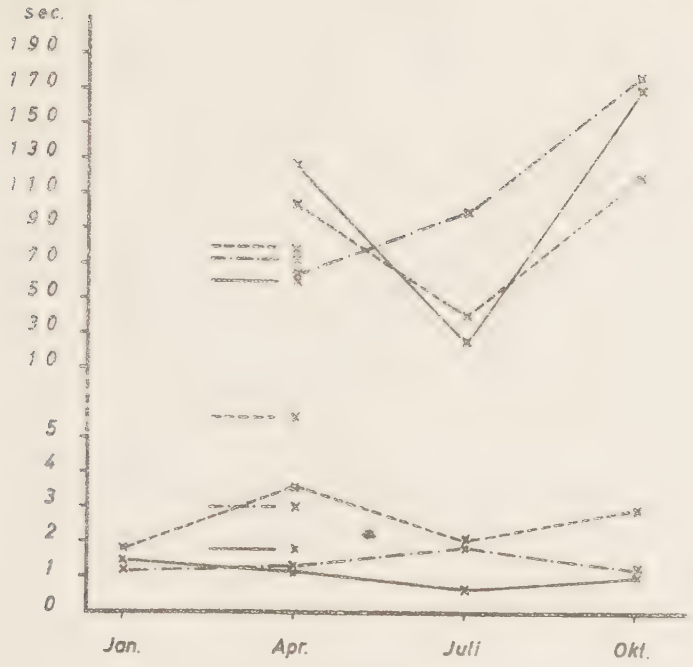


Abb. 5 a

Die KCl-Kontraktur der Mm. recti, denen verschieden lange Zeiten Calcium entzogen wurde in Abhängigkeit von der Jahreszeit.
Ordinate: sec (unterbrochen!)
Abszisse: Monate

$t_{max.}$ = (obere 3 Kurven) Zeit vom Kontrakturbeginn bis zum Kontrakturmaximum gemessen bei verschieden langen Vorbadezeiten in Ca-freier Ringer-Lösung.
10 Minuten (– – – – – –)
30 Minuten (— · — · —)
90 Minuten (————————)

t_1 = (untere 3 Kurven) Zeit vom Kontrakturbeginn bis zum Anstieg auf 1/2 des Kontrakturmaximums gemessen bei verschieden langen Vorbadezeiten (gleiche Symbole wie bei $t_{max.}$ verwendet) in Ca-freier Ringerlösung.

x = ü.F. (s. Text).

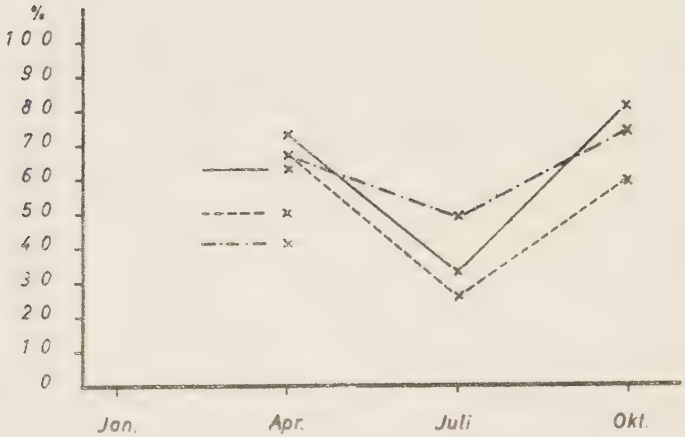


Abb. 5 b

Ordinate: %
Abszisse: Monate

h_p = Kontrakturhöhe nach 15 Minuten gemessen vom Kontrakturbeginn und ausgedrückt in Prozent des Kontrakturmaximums (= 100 %) zu verschiedenen Jahreszeiten und bei unterschiedlichen Vorbadezeiten.
10 Minuten (– – – – – –)
30 Minuten (– · – · – · –)
90 Minuten (————————)
x = ü.F.
(s. Text).

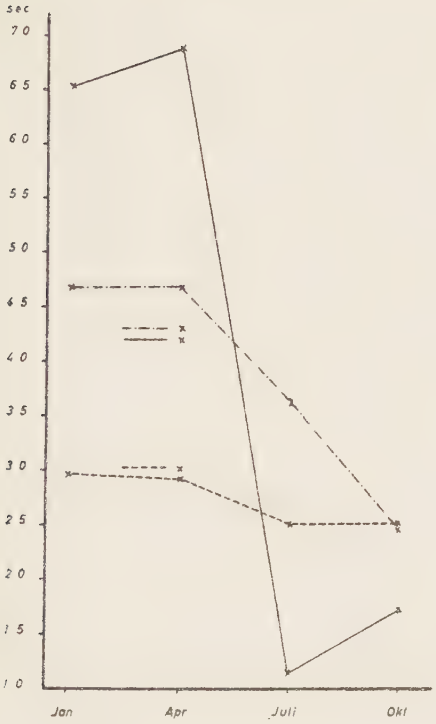


Abb. 6

Die Gipfelzeit der KCl-Kontraktur von Mm. sartorii mit verschieden langen Expositionszeiten in Ringerlösung +18 mM/l $CaCl_2$ in Abhängigkeit von der Jahreszeit.
Ordinate: sec
Abszisse: Minuten

$t_{max.}$ = Zeit vom Kontrakturbeginn bis zum Kontrakturmaximum gemessen bei verschieden langen Vorbadezeiten in Ringerlösung +18 mM/l $CaCl_2$.
10 Minuten (----------)
30 Minuten (— — — —)
90 Minuten (————————)
x = u.F.
(s. Text).

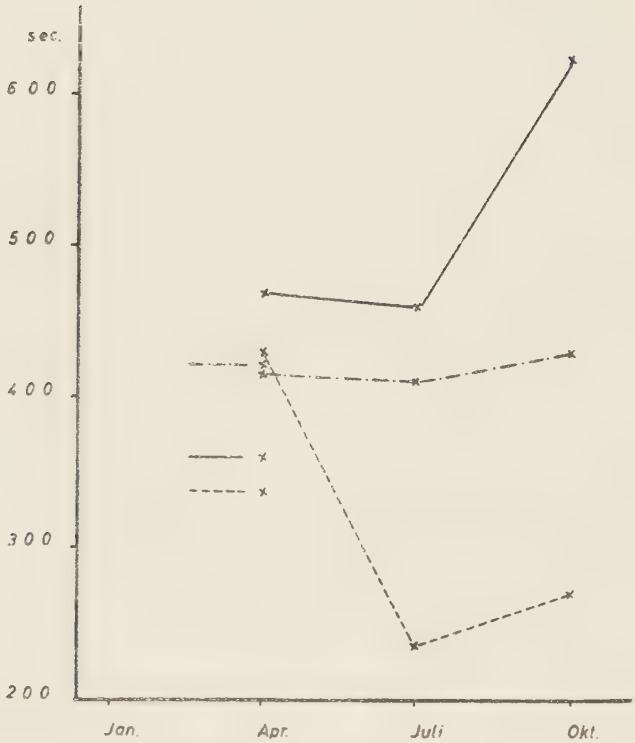


Abb. 7

Die KCl-Kontraktur der Mm. recti bei verschieden langen Expositionszeiten in Ringerlösung +18 mM/l $CaCl_2$ in Abhängigkeit von der Jahreszeit.
Ordinate: sec
Abszisse: Monate

$t_{max.}$ = Zeit vom Kontrakturbeginn bis zum Kontrakturmaximum gemessen bei verschieden langen Vorbadezeiten in Ringerlösung + 18 mM/l $CaCl_2$.
10 Minuten (————)
30 Minuten (—·—·—)
90 Minuten (— — —)

x = ü.F.
(s. Text).

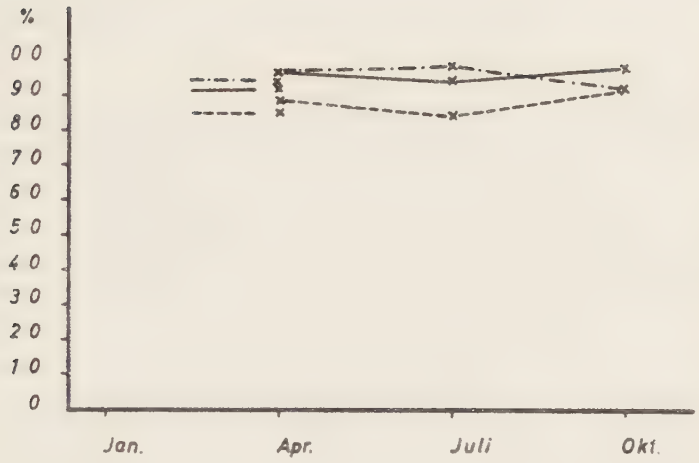


Abb. 7 b

Ordinate: %
Abszisse: Monate

h_p = Kontrakturhöhe nach 15 Minuten gemessen vom Kontrakturbeginn und ausgedrückt in Prozent des Kontrakturmaximums (= 100 %) zu verschiedenen Jahreszeiten und bei unterschiedlichen Vorbadezeiten.
10 Minuten (– – – – – – – –)
30 Minuten (— · — · — · —)
90 Minuten (————————)
x = ü.F.
(s. Text).

Lebenslauf

Am 6. Oktober 1938 wurde ich, Werner August, Sohn des Elektromeisters Walter August und seiner Ehefrau Frieda, geb. Schönbach, in Ebersbach/Sa geboren.

Von 1944 bis 1952 besuchte ich die Elementarschule in Neusalza-Spremberg Kreis Löbau. Anschließend besuchte ich die Geschwister-Scholl-Oberschule in Löbau und legte dort 1956 die Reifeprüfung ab.

Nach meiner Übersiedlung in die Bundesrepublik arbeitete ich 1957 als Hochschulpraktikant bei den Siemens-Schuckert-Werken in Amberg und studierte im WS 1957/58 an der TH Karlsruhe Elektrotechnik.

Im Sommer 1958 begann ich mit dem Studium der Medizin an der Universität Tübingen. 1960 bestand ich das Physikum. Außer dem 2. klinischen Semester (Kiel) war ich die gesamte Zeit meines Studiums in Tübingen eingeschrieben, wo ich am 29. 6. 1964 auch das medizinische Staatsexamen ablegte.